Aus dem Pharmakologischen Institut der Univ. Erlangen.
Vorstand: Professor Dr. med., Dr. phil. Konrad Schübel.

Ein Beitrag zum Kaffee-Problem

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Leonhard Egelseer
approbierter Arzt aus Fürth i. B.

Tag der mündlichen Prüfung: 26. August 1939.

Buchdruckerei M. Krahl, Erlangen-Bruck
1939

Dekan: Professor Dr. med. Richard Greving.
Referent: Professor Dr. med., Dr. phil. Konrad Schübel.

Meiner lieben Mutter!

Für die freundliche Ueberlassung des Themas der folgenden Arbeit, sowie für die wertvollen Anregungen und die dauernde liebenswürdige Hilfsbereitschaft möchte ich Herrn Professor Dr. med., Dr. phil. Konrad Schübel, Erlangen herzlichst danken.

Disposition.

I. Einleitung.
II. Allgemeiner Teil:
  1. Bestandteile der rohen und gerösteten Kaffeebohnen.
  2. Spezielles über die Chlorogensäure.
  3. Theorie des Lendrich-Verfahrens.
III. Experimenteller Teil:
  1. Verwendete Kaffeesorten und deren Voruntersuchung.
  2. Versuchsanordnung.
  A. Versuche am isolierten Muskel von Rana temp.
    a) Mit Coffein.
    b) Mit Coffein und Zusatz von Mono- und Disacchariden.
    c) Mit Chinasäure.
    d) Mit Kaffeesäure.
    f) Mit Chlorogensäure.
    g) Mit Mischungen von China-, Kaffee- und Chlorogensäure.
    h) Mit chlorogensaurem Kalicoffein.
    i) Mit verschiedenen Kaffeesorten.
      aa) Herstellung der Kaffeeauszüge.
      bb) Wirkungen von Kaffee-Extrakten am isolierten Muskel.
      cc) Wirkungen der Vakuumdestillate von Extrakten.
  B. Versuche am isolierten Herzen von Rana esculenta.
    a) Mit Chinasäure.
    b) Mit Kaffeesäure.
    c) Mit Chlorogensäure.
    d) Mit Coffein.
    e) Mit verschiedenen Kaffeeauszügen.
      aa) Wirkungen der einzelnen Kaffeeauszüge.
  C. Messungen der Wasserstoffionenkonzentration verschiedener Kaffeeauszüge und ihrer Destillate.
  D. Messungen der Oberflächenanpassung verschieder ner Kaffeeauszüge und deren Destillate.
  E. Untersuchungen der Kaffeedestillate am isolierten Esculentenherzen.
  F. Diskussion der bisherigen Versuchsergebnisse.
  G. Nachweis von Cholin im Kaffee-Extrakt.
  H. Untersuchung des Einflusses von Milch auf die Kaffeewirkung.
  I. Zusammenfassung.

Der nach dem dreißigjährigen Krieg aufblühende deutsche Handel brachte viele tropische Nahrungs- und Genußmittel in unsere Heimat. Rein erfahrungsgemäß wurden diese Erzeugnisse jahrhundertelang verwendet und ständig mehr gefragt. Daß gewisse außereuropäische Produkte vielleicht auch schädliche Nebenwirkungen auf den menschlichen Körper haben könnten, wurde damals nicht beachtet. Erst die Nahrungs- und Genußmittelchemie der verflossenen Jahrzehnte mit ihren exakten Untersuchungen zeigte neben der Pharmakologie und Klinik, daß manche, bisher für vollkommen harmlos gehaltenen Genußmittel in größeren Mengen genommen doch nachteilig auf den Organismus einwirken können. Dazu zählt auch der heute in jedem Kulturland nahezu unentbehrlich gewordene Kaffee. Riesige Mengen der gerösteten Bohnen werden Tag für Tag von der Menschheit verbraucht. Diese Frucht sollte im 16. und 17. Jahrhundert durch Verbot, Spott und hohe Besteuerung wieder in Vergessenheit geraten. Doch das Gegenteil trat ein und die Ware wurde immer mehr verlangt und scheint heute für die zivilisierte Menschheit unersetzlich zu sein. Bei der Entdeckung des physiologisch kräftig wirkenden Coffeins in den Bohnen und seiner Konstitutionsermittlung durch Emil Fischer, glaubte man, das Kaffeegetränk würde nur wegen der vielseitigen pharmakologischen Wirkung dieses Alkaloids so sehr geschätzt. Seit einigen Jahren ist jedoch ein „coffeinfreier“ Kaffee im Handel, der bei etwas sensibleren Personen, welche nach gewöhnlichem Bohnenkaffee Herzklopfen und leichtes Unbehagen empfinden, diese unangenehmen Symptome nicht in Erscheinung treten läßt. Geschmacklich weicht dieses „coffeinfreie“ Präparat von den gewöhnli-

chen Sorten mehr oder weniger ab. Nun war die Ansicht, daß Coffein allein der wirksame Inhaltsstoff der Bohne sei, nicht mehr haltbar und man legte den Röstprodukten, welche Geruch und Geschmack bedingen, das Hauptgewicht bei, warum Kaffee so gerne getrunken wird. Ueberall wird der Kaffee als vollkommen harmloses, anregendes Getränk gerne genommen und auch schon Kleinkindern ohne Bedenken verabreicht. In den letzten Jahren sind jedoch Stimmen laut geworden, daß das Kaffeegetränk unter Umständen nachteilige Wirkungen besitze.

Stieve (1) glaubt auf Grund seiner Versuche mit großen Coffeindosen an Kaninchen, das Coffein könne Keimdrüsen und Nachkommen in schwerster Weise schädigen, auch wenn es in Mengen gegeben wird, die keine anderen Krankheitserscheinungen an anderen Organen oder am ganzen Körper hervorrufen.

Lendrich (2) behauptet, die in den Kaffeebohnen in ziemlich beträchtlicher Menge vorhandene Chlorogensäure sei nach Kaffeegenuß für Störungen des Wohlbefindens bei manchen Menschen verantwortlich zu machen.

Seel (3) stellte in Untersuchungen mit Spaltprodukten der Chlorogensäure toxische Wirkungen an isolierten Organen fest. Diese verschiedenen Wirkungen, die alle von den Inhaltsstoffen der gerösteten Bohnen ausgelöst werden sollen, gaben Anlaß, in vorliegender Arbeit einmal vergleichende Versuche von Coffeinum purum mit Kaffeeauszügen verschiedener Kaffeesorten anzustellen und zu prüfen, ob das Coffein allein der wesentlich wirksame Bestandteil des Kaffees ist oder ob noch andere Begleitstoffe, wie Chlorogensäure, Kaffeesäure, Chinasäure, dabei eine Rolle spielen, wie verschiedenlich angenommen wurde.

II. Allgemeiner Teil.

1. Bestandteile der rohen und gerösteten Bohnen.

Zunächst sollen die bis jetzt im Schrifttum aufgeführten Stoffe der rohen und der gerösteten Kaffeebohnen kurz erwähnt werden. Das wirksame „Alkaloid" Coffein ist schon lange bekannt und genau analysiert. Seine pharmakologischen Eigenschaften sind gründlich studiert worden. In der rohen und gerösteten Bohne liegt dieser Purinkörper als chlorogensaures Kalicoffein vor, das beim Röstprozeß teilweise gsspalten wird. Die Chlorogensäure, fälschlich auch „Kaffeegerbsäure" genannt, ist in ihrer Gesamtmenge und in ihrer pharmakologischen Wirkung sehr verschieden beurteilt worden. Große Unterschiede fanden sich bei der quantitativen Bestimmung dieser Säure in der rohen und in der gerösteten Bohne. Differenzen von beinahe 100% veranlaßten Chemiker, diese Substanz genau zu untersuchen und ihr Vorkommen im Kaffee zu studieren.

Täufel (4) gibt in seiner Darstellung der Chemie des Kaffees den Gesamtchlorogensäuregehalt der rohen Bohnen mit 6—7% und der gerösteten mit 3—4% an. Zur Bildung des schon vorher erwähnten chlorogensauren Kalicoffeins sind bei durchschnittlich 1,1% Coffeingehalt des Kaffees 2,4% Chlorogensäure erforderlich. Nach diesem Untersuchungsergebnis sind nur ca. 30% der Säure an Coffein gebunden. Demnach muß die Chlorogensäure noch in anderer Form vorhanden sein.

Höpfner (5 u. 5a) nimmt an, daß der nicht an Coffein gebundene Anteil dieser Säure in den rohen Bohnen als Kaliumsalz vorhanden ist.

Laue (6) fand bei Untersuchungen der rohen Droge, daß außerdem noch die Ghlorogensäure an einen Gerbstoff gebunden ist. Dieser Körper ist seiner Konstitution nach als ein Kaffeetannin zu bezeichnen und enthält die Chlorogensäure „depsidartig" gebunden.

Als zweites „Alkolid“ finden sich im rohen Kaffee das Trigonellin. Nottbohm und Mayer (7) fanden eine Menge, die etwa ein Drittel des Gehalts an Coffein ausmacht. Diese Verbindung hat sich als identisch mit dem von Palladino (8) aus Kaffee von ihm abgeschiedenen „Coffearin“ erwiesen. Das Trigonellin ist nach den bisherigen Feststellungen physiologisch wenig wirksam, insbesondere sind Beobachtungen über irgendwelche Giftigkeit noch nicht gemacht worden, wofür auch die Tatsache spricht, daß Rost (9) dieses Alkaloid aus dem Harn gesunder Menschen bei normaler Ernährung isoliert hat. Nottbohm und Mayer (7) zeigten weiter, daß ein in den rohen Kaffeebohnen nur in sehr geringer Menge angeblich vorhandener Histaminabkömmling überhaupt nicht vorhanden ist. Mit rein chemischer Methode identifizierten sie die fälschlich für einen Histaminabkömmling gehaltene Verbindung als Cholin. Quantitativ wurde dieses Trimethyloxyaethylamoniumhydroxyd mit 0,022% ermittelt.

Beim Rösten werden die Rohbohnen in besonderen Apparaturen auf ca. 200—220 Grad erhitzt. Dabei ändert sich die Farbe und das Volumen. Durch die pyrogene Umwandlung der labilen Eiweißkörper entstehen die Duft- und Geschmacksstoffe, welche den Kaffee für den Menschen erst begehrenswert machen. Diese gewaltige Veränderung des Rohkaffees zum edlen Verbrauchererzeugnis läßt schon allein überlegungsmäßig ganz andere chemische Verhältnisse erwarten.

Täufel (4) gibt in einer hier kurz wiedergegebenen Uebersicht einen Ueberblick über die bis jetzt untersuchten, durch Rösten veränderten Stoffe:

	Rohkaffee	Röstkaffee
Menge	100%	82%
Wasser	11,3 „	2,7 „
Eiweißkörper	12,6 „	13,9 „
Coffein	1,2 „	1,4 „
Fette und Wachse	11,7 „	14,4 „

	Rohkaffee	Röstkaffee
Zucker	7,8%	2,8%
Dextrin	0,8 „	1,3 „
Gesamtchlorogensäure	8,4 „	4,7 „
Rohfaser	23,9 „	23,9 „
Asche	3,8 „	3,9 „

Welche Veränderungen sich beim Rösten an den Eiweißkörpern vollziehen, ist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, daß Umsetzungen stattfinden, die zu stickstoffhaltigen Aminen führen.

2. Spezielles über die Chlorogensäure.

Am stärksten wird durch die Hitzeeinwirkung — wie aus vorstehender Tabelle hervorgeht — der Gesamtchlorogengehalt verändert. Diese Säure ist als chlorogensaures Kalicoffein, chlorogensaures Kali und an „Kaffeegerbstoff" gebunden in den Rohbohnen vorhanden. Im gerösteten Kaffee ist höchstwahrscheinlich der Kaffeegerbstoff vollkommen abgebaut. Nach Angaben Laues (6) entstand bei der trockenen Destillation des gefundenen Kageegerbstoffes am Boden des Kolbens eine gelblich, ölige Flüssigkeit. Es entwickelten sich empyreumatische Dämpfe, die den Geruch von verbrannten Kaffee hatten. Mithin scheint der beim Brennen des Kaffees auftretende Geruch durch Zersetzungsvorgänge des Kaffeegerbstoffes mitbestimmend zu sein. Falls in der Droge nicht mehr als 1,5 bis 2% chlorogensaures Kali vorhanden ist, würde nur die Chlorogensäure, welche den Gerbstoff mit aufbaut, durch die Hitzeeinwirkung zerstört. Da jedoch keine quantitativen Ergebnisse darüber vorliegen, wieviel vom Kaffeegerbstoff und vom chlorogensauren Kali wirklich vorhanden sind, darf angenommen werden, daß das Kaffeetannin vielleicht vollständig und das chlorogensaure Kalium nur teilweise abgebaut wird. Die Widerstandskraft der in den Rohbohnen vorkommenden Chlorogensäureverbindungen nimmt beim Rösten in folgender Reihenfolge ab: Chlorogensaures Kalicoffein — chlorogensaures Kali — Kaffeegerbstoff.

Griebel (10) hat mit reiner Chlorogensäure Versuche angestellt und als Spaltprodukt Kaffeesäure nachgewiesen.

Gorter (11) fand bei Zersetzungsversuchen der Chlorogensäure die Chinasäure.

Freudenberg (12) hat, auf diese Befunde weiter aufbauend, dann die endgültige Aufklärung der chemischen Konstitution erbracht und gezeigt, daß ein Molekül Chinasäure und ein Molekül Kaffeesäure depsidartig gebunden, das Molekül der Chlorogensäure bilden.

Lendrich (2) macht zu hohen Chlorogensäuregehalt im Kaffee für den harten Geschmack mancher Sorten verantwortlich. Weichschmeckender Kaffee enthält seinem Dafürhalten nach viel weniger Chlorogensäure. Er glaubt, wenn es gelingt, diese Säure zu ändern oder in ihrem Komplex abzubauen, den herben Kaffeegeschmack zu mildern oder ganz zu beseitigen. In eigenen Untersuchungen stellte er fest, daß es möglich ist, die Chlorogensäure hydrolytisch in Kaffee und Chinasäure zu spalten. Dieser Abbau soll auch in den rohen Kaffeebohnen möglich sein und kann bis zum gewünschten Grade durchgeführt werden, ohne dabei den Kaffee in seinen sonstigen Bestandteilen und im Genußwert zu beeinflussen. Lendrich (13) ließ dieses von ihm ausgearbeitete Verfahren zur Veredelung des Kaffees patentieren. Bald wurden jedoch von verschiedenen Seiten Zweifel erhoben, ob durch das geschützte Verfahren wirklich die Chlorogensäure durch Hydrolyse weiter abgebaut wird, als bei anderen, einfach gerösteten Kaffeesorten. Mittels der verbesserten Bestimmungsmethoden der Gesamtchlorogensäuremenge vertraten Plücker und Keilholz (14) entschieden die Meinung: der Abbau der Chlorogensäure in den Rohbohnen wird beim Röstprozeß in jeder Kaffeesorte ziemlich gleichmäßig erreicht. Der Unterschied in den Ergebnissen, der zwischen den einzelnen Sorten festgestellt wurde, sei im verschiedenen Gehalt des Chlorogensäurekomplexes in den Rohbohnen und dem verschieden lange durchgeführten

Röstprozeß zu suchen. Folgende tabellarisch angeordnete Uebersichten sollten ihre Behauptungen stützen.

Chlorogensäuregehalt nicht gerösteter Kaffeesorten:

Sontos	7,7 %
Columbia	7,2 „
Porto Cabello	7,2 „
Guatamala	7,0 „
Salvator	7,1 „
Montebello	7,1 „
Rio	6,9 „
Liberia	7,5 „
Blauer Java	7,5 „
Costa Rica	7,3 „
Blasser Santos	7,2 „
Manado	6,3 „

Chlorogensäuregehalt gerösteter Kaffeebohnen:

Santos, sehr hell geröstet	4,5 %
Santos, normal geröstet	3,8 „
Guatamala, hell geröstet	4,1 „
Guatamala, etwas dunkler geröstet	3,5 „
Guatamala, sehr dunkel geröstet	3,2 „
Mexiko, normal geröstet	4,1 „
HAG, normal geröstet, coffeinfrei	4,0 „
„Idee“, nach Lendrich geröstet	3,7 „
„Idee“, normal geröstet	4,2 „

3. Theorie des Lendrich-Verfahrens.

Lendrich (2) will mittels überspanntem Wasserdampf bei 1—3 Atmosphären Druck in besonders dafür konstruierter Apparatur zumindest einen Teil der Chlorogensäure der Rohbohnen hydrolysieren und in ihre Komponenten Kaffee- und Chinasäure spalten. Im anschließenden Röstprozeß soll dann nochmals ein weiterer Abbau des noch vorhandenen Chlorogensäurekomplexes erzwungen werden. Der so geröstete Kaffee soll nun besonders chlorogensäurearm, der Coffeingehalt jedoch unverändert

sein. Geschmacklich soll der auf diese Weise erhaltene Röstkaffee anderen Sorten überlegen sein.

III. Experimenteller Teil.

Die im Lendrich-Verfahren durch Hydrolyse entstandene China- und Kaffeesäure brauchen infolge ihrer großen Beständigkeit beim Rösten nicht weiter verändert zu werden. Es ist daher naheliegend daran zu denken, daß es gelingen müßte, diese Spaltprodukte der Chlorogensäure chemisch oder pharmokologisch nachzuweisen, falls diese wirklich entstanden oder vorhanden sind. Ferner müßte sich eine Differenz zwischen dem besonderen chlorogensäurearmen „Idee"-Kaffee und anderen Kaffeesorten feststellen lassen. Diese Ueberlegungen waren maßgebend für die folgenden Versuche.

1. Verwendete Kaffeesorten und deren Voruntersuchung.

Zum Vergleich mit dem Lendrich-Kaffee = „Idee"-Kaffee, wurden der von der Firma Arndt & Kellner in München unter Zusatz von Zitronensaft hergestellte, geröstete „Yogi-Kaffee" und der von der Firma Kaffee-Handels A.-G., Bremen vertriebene „Kaffee HAG" verwendet.

Die Firmen überließen uns nach ihren eigenen Angaben jeweils zwei Kaffeeproben vom gleichen Ausgangsmaterial stammend. Eine Sorte war stets unverändert durch einfache Hitzeeinwirkung normal geröstet und die andere war erst nach patentierten Vorbereitungen oder unter fabrikgewahrten Zusätzen dem Röstverfahren unterworfen worden.

Um vergleichende Versuche der verschieden bearbeiteten, zur Verfügung stehenden Röstkaffees mit reinem Coffein als Test durchzuführen, war es zunächst nötig, den Coffeingehalt der einzelnen Proben zu bestimmen. Die chemischen Analysen wurden vorher von Professor Dr. K. Schübel durchgeführt.

„Idee-Kaffee“, geröstet nach Lendrich, enthielt 0,82 %
„Idee-Kaffee“, normal geröstet „ 1,0 „
„Ygi-Kaffee“, nach Vorbearbeitung geröstet „ 1,25 „
„Yogi-Kaffee“, normal geröstet . . . . . „ 1,19 „
„HAG-Kaffee nach Fabrikverfahren geröstet „ fast kein
„HAG-Kaffee“ normal geröstet . . . . . „ 1,0 % Coffein.

A. Versuche am isolierten Froschmuskel von Rana temp. (Methodik)

Die beiden Gastrocnemii von Landfröschen wurden jeweils sofort nach der Präparation getrennt in die Apparatur mit Ringerlösung gebracht. Diese war wie folgt angeordnet. An einem verstellbaren Stativ waren zwei Schreibhebel so angebracht, daß sie nahe beieinander liegend ohne gegenseitige Störung auf- und abbewegt werden konnten. Es war dabei besonderes Augenmerk auf die exakte Ausbalancierung der Hebel und auf gleiche Hebellänge gelegt, um Irrtümer auszuschließen. Beide Muskeln befanden sich sonach unter ganz gleichen Bedingungen. Die isolierten Muskeln wurden an den kurzen Hebelarmen im gleichen Abstand vom Drehpunkt und an zwei ebenfalls am Stativ befestigten, als Fixpunkt dienenden, dünnen Glasröhrchen am Boden der Bechergläschen, die den nötigen Sauerstoff für die Muskeln heranbrachten, aufgehängt. Die so eingespannten Gastrocnemii tauchten, jeder für sich, in ein Gefäß von etwa 110 ccm Fassungsvermögen. Sie wurden dann vollkommen in 90 ccm Froschringerlösung suspendiert. Nach 10 bis 15 Minuten Verweildauer in reiner Ringerlösung wurde die zu prüfende Substanz, meist in 10 ccm Ringer gelöst, in die beiden Bechergläser zugegeben. Die dann einsetzenden Muskelkontraktionen wurden jeweils über- und nebeneinander auf ein sehr langsam rotierendes Kymographion aufgezeichnet. Die Ueberhöhung der Muskelkontraktionen durch die Apparatur beträgt 1 : 4,5. Mehrere Leerversuche mit gleichen Ceffeinkonzentration ergaben, daß die Kurve

von jedem muskelpaar desselben Frosches nahezu zur Deckung gebracht werden konnten. Daraus dürfte weiter gefolgert werden, daß die beiden Gastrocnemii eines Versuchstieres unter gleichen Versuchsbedingungen brauchbare Vergleichswerte liefern.

a) Versuche mit Coffein.

Bei sämtlichen Versuchen wurde nach einigen orientierenden Vorversuchen eine Coffeinkonzentration 1 : 1300 als eine günstige Mittelkonzentration gewählt. Der Kontraktionsverlauf erwies sich aber bei den zahlreichen Froschmuskeln als nicht ganz einheitlich. Der Endeffekt wurde — abgesehen von wenigen Ausnahmen — durchschnittlich in einem Zeitraum von 30—55 Minuten erreicht. Sofort beim Zusammentreffen des Alkaloids trat eine kleine, rasch ablaufende Zusammenziehung der Gastrocnemii auf. Darauf folgte in den meisten Fällen eine über 1—10 Minuten langsam verlaufende Kontraktur die dann in eine schnellere, bis zum Endeffekt anhaltende, kontinuierliche überging. In manchen Fällen war gegen das Ende zu nochmals eine Verlangsamung der Kontraktion zu beobachten. Diese verlief aber wesentlich rascher wie die am Anfang des Versuchs.

b) Versuche mit Coffein bei Zusatz von Mono- und Disacchariden.

Mono- und Disaccharide allein haben auf den isolierten Muskel keinen sichtbaren Einfluß. Wird jedoch dem Muskel außerdem noch Coffein zugeführt, so ist ein Effekt, der Zucker, ganz unverkennbar vorhanden. Laevulose und Fruktose sind in der Wirkung ziemlich gleichwertig. Beide bewirken, daß der Anstieg der Kurve bei optimaler Konzentration in der ersten Minute mit der doppelten bis dreifachen Schnelligkeit erfolgt. Die rasche Kontraktur der ersten Minute hält natürlich nicht während des ganzen Ablaufes bis zur Erreichung des Effektes an, doch eilt der mit dem Monosaccharid versetzte Muskel in

seiner Zusammenziehung dem in der Coffeinvergleichslösung stets voraus, und erreicht zum Schluß auch eine stärkere Kontraktur. Bereits Konzentrationen von 0,05% Glukose oder Laevulose sind wirksam. Das Optimum der Monosaccharidwirkung liegt bei 0,2% d. h., auch stärkere Lösung lassen keinen rascheren und stärkeren Kontrakturverlauf zustandekommen.

Galaktose, Maltose und Saccharose bewirken wohl auch eine schnellere und kräftigere Kontraktur, die jedoch mit den Monosacchariden verglichen, ziemlich abgeschwächt ist. Alle aufgeführten Disaccharide haben bei gleicher Konzentration fast die gleiche Wirkung.

Pentosen zeigen mit Coffein keinen verstärkten Effekt am isolierten Muskel.

Die Wirkung der Saccharide kann so erklärt werden, daß die Muskelzellen gelöste Stoffe unter deren Einfluß leichter und rascher aufnehmen können. Daraus folgt dann wieder eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Muskels. Da die tierische Zelle schon Monosaccharide enthält, kann man sehr leicht die Annahme machen, daß Hexosen von außen herangebracht viel rascher und leichter verarbeitet werden wie Disaccharide, welche erst in Monosaccharide umgewandelt werden müssen um Energie zu liefern; deshalb ist die Wirkung der Disaccharide gegen die der Monosacccharide schon erheblich abgeschwächt.

c) Versuche mit Chinasäure.

Konzentrationen 1 : 10000 bis 1 : 5000 ergaben eine ziemliche Kontraktionszunahme im Vergleich zur Coffeinkurve. Mischungen, die konzentrierter waren wie 1 : 5000, ließen mit der Konzentrationszunahme immer mehr eine Abnahme der durch die Säure in verdünnten Lösungen erzielten Kontraktur beobachten. Bei 1 : 660 beeinflußte die Chinasäure die Coffeinwirkung bereits so, daß wohl in der gleichen Zeit wie bei der Coffeinlösung der Muskeleffekt erreicht wurde, doch ein rascherer Anstieg zu Beginn änderte mit einem flachen Auslauf gegen das Ende

zu das Bild gegenüber reinem Coffein schon deutlich. Prüfungen von noch konzentrierteren Mischungen wurden nicht mehr angestellt. Wenn bestenfalls beim Rösten nach Lendrich die Chlorogensäure quantitativ in Kaffeesäure und Chinasäure hydrolisiert wäre, würden im gewöhnlichen Kaffeeaufguß (von 5—6 gr pro Tasse) höchstens Chinasäurelösungen 1 : 1000 resultieren.

d) Versuche mit Kaffeesäure.

Ein fast analoges Verhalten wie die Chinasäure zeigte auch die Kaffeesäure, die in Wasser schwer löslich ist. Bei 1 : 10000 bis 1 : 2000 nimmt die Muskelkontraktur gegen die Coffeinvergleichslösung etwas zu. Stärkere Konzentrationen hemmen, im Gegensatz zur Chinasäure, die Coffeinwirkung. Kaffeesäure 1 : 660 unterdrückt die Coffeinwirkung völlig. Erst nachdem die Alkaloidkonzentration auf das Doppelte, also 1 : 650 erhöht wurde, trat noch eine schwache Coffeinwirkung ein. Auf Grund dieser Ergebnisse darf wohl die Kaffeesäure, am Muskel, wirksamer als Chinasäure angesehen werden.

e) Versuche mit Mischungen von China- und Kaffeesäure.

Mischungen von China- und Kaffeesäure in molaren Mengen, wie sie theoretisch bei der Annahme einer vollständigen Hydrolyse der Chlorogensäure aus 5 gr Bohnenkaffee pro 100—150 ccm im Kaffee bestenfalls möglich wäre, ließen keine Coffeinwirkung mehr erkennen. Der Muskel kontrahierte sich beim Zugeben der gelösten Substanzen sehr rasch auf die Hälfte des sonst beobachteten Coffeineffektes und änderte seinen Zustand über Stunden hinaus nicht weiter. Gemische, die im Bereich von Säurekonzentrationen 1 : 10000 bis 1 : 200 sich bewegten, und welche zu vermehrter Kontraktion anregten, ließen erkennen, daß immer nur die Wirkung der Säuren dominierte.

f) Verkehr mit Chlorogensäure.

Chlorogensäurelösungen 1 : 10000 bis 1 : 5000 bewirkten, mit Coffein verglichen, wie ihre Spaltprodukte

Kaffee- und Chinasäure, eine relativ starke Erhöhung der Muskelkontraktion. Stärkere Lösungen, z. B. 1 : 2—5000 schwächten die Muskelkontraktion ab und führten zu immer größeren Verzögerungen des Endeffektes. 1 : 1000 hatte mit Coffein verglichen, keinen Einfluß mehr auf die Höhe der Muskelkontraktion; aber der zeitliche Ablauf in der Erreichung des Endeffektes war mächtig hinausgezögert.

g) Versuche mit Mischungen von Chlorogen-, Kaffee- und Chinasäure.

Kaffee-, China- und Chlorogensäure aa 1 : 10000 ergaben eine Erhöhung der Kontraktion gegenüber der Vergleichskurve. Diese ist aber nicht das Additionsprodukt der partiellen Einzelwirkung jeder Säure dieser Konzentration, sondern es scheint in erster Linie die Wasserstoffionenkonzentration ausschlaggebend zu sein. Lösungen von Kaffee- und Chinasäure aa 1 : 10000, mit Chlorogensäure 1 : 5000 gemischt ließen eine gleiche Zunahme der Kurvenhöhe beobachten wie bei den vorher gemachten Versuchen; aber der Chlorogensäurezusatz 1 : 5000 verzögert das Maximum merklich. Man kann sich die Mischung dieser drei Säuren als zweidimensionale Funktion vorstellen. Die eine Dimension variiert die zusätzliche oder mindere Beeinflussung der Kontraktur und die andere regelt den Zeitpunkt des Kurvenmaximus. Auf Grund dieser Kenntnis kann bei bekannten Mischungsverhältnissen der daraus resultierende Kurvenablauf schon vorher einigermaßen richtig vorausbestimmt werden.

h) Versuche mit chlorogensaurem Kalicoffein.

Das Coffein ist in den rohen und in den gerösteten Bohnen als Kaliumcoffeindoppelsalz an Chlorogensäure gebunden. Dieser Komplex erleidet auch beim Rösten keine Veränderungen. Aber schon beim Befeuchten mit Wasser tritt Hydrolyse ein, die das Coffein sofort freimacht, sodaß es mit Chloroform aufgenommen oder ausgeschüttelt werden kann. Durch Versuche mit anderen

Coffeinkomplexsalzen am Muskel ergab sich die Tatsache, daß die Coffeinwirkung von dem Komplex, an den das Coffein gebunden ist, stark abhängt. Weitere speziellere Untersuchungen wären zur Klärung dieses Problems notwendig. Es seien nur einige Ergebnisse hier kurz angeführt. Beim Coffeinumnatriumbeneoicum tritt die Coffeinwirkung erst nach ca. 120—150 Minuten auf. Das Coffeinumatriumsalicylicum bewirkt schon nach 45—65 Minuten Einwirkung den Coffeinanstieg. Chlorogensaures Kalicoffein läßt gegenüber der freien Coffeinbase keinen Unterschied erkennen. Mit dem Zugeben der gelösten Substanzen, einerseits Coffein, andererseits chlorogensaures Kalicoffein, natürlich auf gleichen Coffeingehalt berechnet, beginnen die Schreiber sofort kongruente Kurven aufzuzeichnen.

Gehlen (15) stelite in einer großen Versuchsserie das besonders hervorzuhebeude Ergebnis fest, daß das Coffein-Kolatin den Endeffekt der Coffeinwirkung um die Hälfte der Zeit früher erreicht wie das reine Coffein allein.

Bei Eichler (16) muß es sich wohl um einen großen Irrtum handeln, wenn er schreibt, ohne die wirklichen Tatsachen zu prüfen: „daß Gehlen selbst an isolierten Organen mit Coffein-Kolatin keine andere Wirkung als mit reinem Coffein feststellen konnte".

i) Versuche mit verschiedenen Kaffeesorten.

Die Wirkung einer Coffeinlösung 1 : 1300 wurde stets mit einer entsprechenden Menge Kaffeeextrakt oder Aufguß, welcher die gleiche Coffeinkonzentration hatte, am isolierten Muskel verglichen. Durch Umrechnung des vorher bestimmten Coffeingehaltes jeder Sorte wurde die erforderliche Menge Kaffee, die der Vergleichslösung entsprechend war, für den Versuch ermittelt.

aa) Bereitung der Kaffee-Auszüge.

Zuerst wurden die abgewogene, errechnete, feingemahlene Bohnenmenge mit 50 ccm destillierten Wasser 30 Minut.

auf dem Wasserbad gelassen und dann koliert. Diese Operation wurde dreimal wiederholt um das Coffein quantitativ in Lösung zu bringen. Die vereinigten Auszüge wurden dann schonend zum Trocknen eingedampft und der verbleibende Rückstand mit Ringerlösung aufgenommen. Da bei dieser Behandlung die mit Wasserdämpfen flüchtigen Bestandteile verloren gingen und beim Abdampfen die Bildung von Zersetzungsprodukten nicht ausgeschlossen waren, wurden die Kaffeeauszüge nach folgender Methode ausgeführt und die gleichen Versuche gemacht:

Die zerkleinerte, errechnete Kaffeemenge wurde unter Anwendung des Rückflußkühlers mit 100 ccm destillierten Wassers eine Stunde lang vorsichtig gekocht, dann die ungelösten Bestandteile durch Zentrifugieren abgeschieden. Der Kaffeesatz wurde noch zweimal diesem Prozeß unterworfen, um alles Coffein und irgendwelche, vielleicht noch wirksamen Substanzen möglichst quantitativ zu extrahieren. Die vereinigten, wässerigen Auszüge wurden, um unerwünschte Zersetzungen auszuschalten, im Vakuum eingedampft. Dieser Rückstand wurde dann wieder mit Froschringer aufgenommen. Der auf diese Weise erhaltene Extrakt hatte einen herben, bitteren Geschmack und roch nach verbranntem Kaffee. Das Destillat enthielt die mit Wasserdämpfen flüchtigen Substanzen. Es hatte einen wunderbar zarten, aromatischen Geruch nach feinstem Kaffee. Lösungen des Vakuumrückstandes in 100 ccm Destillat waren in Farbe, Geruch und Geschmack von Aufgüssen mit entsprechenden Mengen Kaffee mit destilliertem Wasser durch längeres Ziehenlassen bereitet, äußerlich nicht zu unterscheiden. Demnach ist das übliche Aufbrühen des Kaffees mit kochendem Wasser in einem verschlossenen Gefäß die beste Methode, im Haushalt ein Getränk zu bereiten, das sämtliche Duft- und Geschmackstoffe enthält.

bb) Wirkungen von Kaffee-Extrakten am isolierten Muskel.

Die Versuche wurden in der folgenden Weise ausgeführt. Ein Muskel wurde jeweils in eine Coffeinlösung 1 : 1300, der andere in eine analoge Menge coffeinenthaltenden Kaffeeauszug eingehängt. Der Kontraktionsverlauf wurde genau beobachtet. Der Endeffekt der Kaffeekontraktur erreichte stets den des reinen Coffein, gleichgültig, ob der Kaffee durch die erste oder die zweite vorher beschriebene Methode zubereitet war. Das Maximum der Coffein- und der Kaffeewirkung ist in 50% der Versuche fast zu gleicher Zeit und in den anderen Fällen vom Kaffee-Extrakt in längstens 5 bis 10 Minuten später erreicht worden. Anfangs eilte stets die Kaffeekurve der des reinen Coffeins voraus. Gegen das Ende zu flachte sich aber die „Komplexwirkung" anzeigende Kurve stark ab. Coffein-Chlorogensäuremischungen, die den angewandten Kaffeeauszügen analoge Konzentrationen dieser Substanzen enthielten, wiesen das gleiche flache Endstück wie die Kaffeekurven selbst auf. Dieses flach verlaufende Schlußstück der Kurve und das in vielen Versuchen verzögerte Maximum sind für die Wirkung der Chlorogensäure im Kaffee beweisend.

Daß sämtliche Kaffeesorten, soweit sie nicht irgendwie „präpariert" waren, unter gleichen Versuchsbedingungen das gleiche Ergebnis liefern würden, war ohne weiteres zu erwarten, denn die Rohbohnen jeder Firma waren nur einfach geröstet. In zahlreich wiederholten Versuchen fand diese Vermutung auch ihre Bestätigung. Ueberraschend jedoch war der in vielen Versuchen sich immer wieder ergebende Befund, daß die nach patentierten und anderen Verfahren bearbeiteten Kaffeesorten untereinander und selbst mit unbearbeiteten verglichen, keinen Unterschied erkennen ließen. Lediglich der coffeinfreie „Kaffee HAG" verursachte am Muskel keine Kontraktur. Aus dieser Tatsache darf der zwingende Schluß gezogen werden, daß am isolierten Muskel die Coffeineinwirkung von

ausschlaggebender Bedeutung ist. Extrakt- und andere Inhaltsstoffe des Kaffees können die Coffeineinwirkung abwandeln, wenn sie in physiologisch wirksamen Dosen vorhanden sind. Durch Zugabe von Coffein, wie es mengenmäßig in den meisten Kaffeesorten vorhanden ist, konnte auch bei dem fast coffeinfreien „Kaffee HAG" die Muskelkurve den coffeinhaltigen Sorten gleichgemacht werden.

cc) Wirkungen des Vakuumdestillates von den verschiedenen Kaffee-Extrakten am isolierten Muskel.

Die Prüfung der bei der Vakuumdestillation erhaltenen übergangenen Destillate und Mischungen derselben mit den Kaffeeauszügen ergaben am isolierten Muskel völlige Wirkungslosigkeit der Duft- und Geschmacksstoffe.

B. Versuche am überlebenden Froschherzen von Rana esculenta.

Die überraschend gleichmäßigen Ergebnisse, welche die verschiedenen gerösteten Kaffeesorten am isolierten, überlebenden Muskel boten, veranlaßten uns zu weiteren Versuchen am isolierten Esculentenherzen.

a) Versuche mit Chinasäure.

Lösungen 1 : 10000 bewirkten eine ganz geringe Abnahme der Systole ohne die Schlagfolge zu beeinflussen. Zunahme der Konzentrationen minderten die Hubhöhe. Bei 1 : 2000 hatte die Systole um die Hälfte der ursprünglichen Intensität abgenommen. Die Frequenz blieb aber stets unverändert. Der Tonus des Herzens nahm bei 1 : 1250 etwas zu, die Hubhöhe sank jedoch bei gleichbleibender Schlagfolge noch weiter ab. Konzentrationen 1 : 10000 ließen Vorhof und Ventrikel gleichzeitig in Diastole stehen. Die Wirkung war durch Auswaschen mit Ringerlösung leicht zu beheben.

b) Versuche mit Kaffeesäure.

Wie am Muskel, so zeigte die Kaffeesäure auch am Herzen ein der Chinasäure analoges Verhalten. Die gleichen Wirkungen, welche die Chinasäure erzeugte, wurden bei gleichen Konzentrationen der Kaffeesäure ebenfalls beobachtet. Die Frequenz der Herzkontraktionen wurde niemals beschleunigt oder verringert. Der Stillstand in Diastole wurde durch Auswaschen ebenfalls wieder rückgängig gemacht.

s) Versuche mit Chlorogensäure.

Nach Angaben von Seel (3) und Meiß hat die Chlorogensäure dieselben hemmenden Einflüsse auf das Herz wie analoge Konzentrationen der China- und Kaffeesäure.

d) Versuche mit Coffein.

Am dynamischen Herzen sind erst Lösungen 1 : 125 von sichtbarem Einfluß. Die Diastole wird dabei — bei sonst gleichbleibender Schlagfolge — etwas verkürzt. Konzentrationen 1 : 100 lassen die Frequenz völlig unberührt, erzeugen aber eine starke Abnahme der Systole und der Diastole.

Am adynamischen Herzmuskel jedoch erzeugt schon Coffein 1 : 2500 eine Zunahme der Hubhöhe, die mit steigenden Konzentrationen immer langsamer an Größe wächst. Bei 1 : 250 tritt Tonussteigerung neben vergrößerter Systole ein. Bei 1 : 100 bleibt das Herz in Systole stehen.

e) Versuche mit verschiedenen Keffeeauszügen.

Bei den folgenden Versuchen wurde der Vakuumrückstand aus Extrakten von jeweils 5 gr Bohnen gewonnen, und dann in 10 ccm Froschringer aufgenommen. Diese Kaffeeauszüge bildeten die Stammlösungen, aus denen durch Verdünnen verschiedene Konzentrationen hergestellt wurden. Flüchtige Bestandteile wurden in den 100 ccm des Destillates in der Vorlage aufgefangen. Davon wurden ebenfalls verschiedene Konzentrationen durch Verdünnen gewonnen.

d) Wirkungen der einzelnen Kaffeeauszüge.

Sämtliche Kaffeesorten, ob nur einfach geröstet oder durch besondere Verfahren hergestellt, zeigten vollkommen übereinstimmendes Verhalten. Selbst der coffeinfreie Kaffee HAG machte davon keine Ausnahme. Kaffee-Extrakte mit einem Coffeingehalt 1 : 1200 hemmten die Systole ganz leicht. Steigender Prozentgehalt der Kaffeeauszüge ließ die hemmende Wirkung immer mehr hervortreten. Bei 1 : 100 hatte die Systole des Herzens schon um die Hälfte der ursprünglichen Höhe abgenommen. Die Frequenz wurde durch die Kaffeeauszüge bei keiner Konzentration verändert gefunden. 1 : 50 führte zum sofortigen Stillstand in Diastole. Diese Wirkung war durch gründliches Auswaschen mit Ringerlösung reversibel.

C. Messung der Wasserstoffionenkonzentration verschiedener Kaffeesorten und ihrer Destillate.

Die bei sämtlichen Kaffeeproben nicht voneinander zu differenzierenden Ergebnisse am isolierten Esculantenherzen und am Muskel von Temporarien, gleichgültig, ob die Sorten vorher nach besonderem Verfahren bearbeitet oder nur geröstet waren, veranlaßten uns zu prüfen, ob die Kaffeeauszüge auch gleiche physikalische Eigenschaften aufweisen oder vielleicht dabei Unterschiede bei den verschiedenen gerösteten Sorten festzustellen sind.

Die Ergebnisse der Ph-Messungen mit der von Roeder, Leipzig, angegebenen Apparatur sind folgende:

Kaffeegehalt der gemessenen Auszüge.

	5%	2,5%	1%	0,5%	0,05%
„Idee-Kaffee“, nach Lendrich ger.	Ph. 5,12	5,16	5,16	5,12	5,05
„Idee-Kaffee“ normal geröstet	Ph. 5,06	5,09	5,11	5,14	5,09
„Yogi-Kaffee“ nach Fabrikverf. bearbeitet	Ph. 4,92	4,92	4,98	4,98	5,01

	5%	2,5%	1%	0,5%	0,05%
„Yogi-Kaffee" einfach geröstet	Ph. 4,95	4,97	5,01	5,03	5,01
„Kaffee HAG" coffeinhaltig	Ph. 5,04	4,94	4,97	4,98	5,04
„Kaffee HAG" coffeinfrei	Ph. 5,06	5,06	5,15	5,15	5,08

Berücksichtigt man die Fehlergrenze von ± 0,1, die durch die Versuchsbedingungen gegeben ist, so haben sämtliche Personen annähernd den gleichen Ph-Wert.

Die Ph-Messungen der Kaffeedestillate waren:

„Idee-Kaffee" nach Lendrich geröstet	Ph. 3,78
„Idee-Kaffee", normal geröstet	Ph. 3,69
„Yogi-Kaffee", nach Fabrikverf. ger.	Ph. 3,81
„Yogi-Kaffee", normal geröstet	Ph. 3,64
„Kaffee HAG", coffeinfrei	Ph. 3,76
„Kaffee HAG", coffeinhaltig	Ph. 3,86

D. Messungen der Oberflächenspannung verschiedener Kaffeeauszüge und deren Destillate.

Die Oberflächenspannung wurde mit dem von Traube angegebenen Stalagmometer mittels der Tropfmethode bestimmt.

Kaffee-Sorte:	5%iger Kaffeeauszug	Destillat
„Idee-Kaffee" nach Lendrich ger.	44,3 Tropfen	36,8 Tropfen
„Idee-Kaffee" normal geröstet	44,2 „	35,9 „
„Yogi-Kaffee" normal geröstet	44,4 „	35,8 „
„Yogi-Kaffee" nach Fabrikverf. ger.	44,1 „	35,7 „
„Kaffee HAG" coffeinfrei	44,5 „	35,8 „
„Kaffee HAG coffeinhaltig	44,6 „	36,1 „

Die relative Oberflächenspannung errechnete sich für sämtliche Kaffeeauszüge auf 0,82%.

Sämtliche Destillate erwiesen sich als Oberflächen inaktiv, mit dem Werte 1,0.

Die Extrakte sämtlicher untersuchten Kaffeesorten ergeben bei gleicher Konzentration den gleichen Ph-Wert sowie die gleiche Oberflächenspannung.

E. Untersuchungen der Kaffeedestillate am isolierten Esculentenherzen.

Die Veränderung der Oberflächenspannung des reinen Wassers wird durch darin gelöste oberflächenaktive Substanzen bewirkt. Viele und insbesondere kohlenstoffhaltige, also organische Verbindungen, mindern die Oberflächenspannung stark herab. Flüchtige Kaffeebestandteile, die im Vakuumdestillat aus Kaffee-Extrakten enthalten sind, änderten jedoch die Oberflächenspannung gegenüber destilliertem Wasser nicht. Es ist anzunehmen, daß die Duft- und Geschmacksstoffe nur in großen Verdünnungen vorliegen und deshalb keinen Einfluß auf die Oberflächenspannung des Wassers ausüben. Jedes Destillat in der Konzentration 1 : 2,5 erniedrigte nur für kurze Zeit die Hubhöhe des isolierten Froschherzens. 1 : 1,25 minderte die Systole um gut die Hälfte und erzeugte noch geringe Tonussteigerung des Herzmuskels. Das reine Destillat aber führte sofort zum dialostischen Stillstand. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um flüchtige Säuren.

F. Diskussion der bisherigen Versuchsergebnisse.

Im „Idee-Kaffee“ soll durch besondere Einwirkung von 1 bis 3 Atmosphären Druck mit überhitztem Wasserdampf mehr Chlorogensäure abgebaut sein, wie in anderen, im Handel befindlichen Sorten. In dieser Richtung angestellte Versuche am isolierten Muskel ergaben im Vergleich mit sämtlichen untersuchten Kaffeeproben keinen Anhaltspunkt

für diese Behauptung. Gemische von Kaffee-, China- und Chlorogensäure und Coffein, wie sie nach Lendrich durch den stärkeren Abbau der Chlorogensäure in seinem Kaffee theoretisch vorhanden sein müssen, unterdrückten die Coffeinwirkung vollständig. Somit wären die beim Rösten des „Idee-Kaffees" theoretisch entstandenen Spaltprodukte der Chlorogensäure als ausgesprochen „toxisch" und hemmend für die Coffeinwirkung am Muskel zu bezeichnen. Diese Abbauprodukte liegen auf Grund der gemachten Untersuchungen und Beobachtungen nicht vor. Wenn trotzdem die Theorie der Hydrolyse richtig ist, müssen die entstandene China- und Kaffeesäure wohl noch weiter abgebaut werden. Kraul (17) hat diese Möglichkeit in Versuchen mit reinen Substanzen tatsächlich bestätigen können. Das Endergebnis sämtlicher Versuche bestätigt nun den von Keilholz und Plücke (14) auf chemischem Wege gefundenen, fast gleichen Chlorogensäuregehalt der gerösteten Kaffeesorten des Handels.

Ph-Messungen von Kaffeeauszügen bestätigten die schon von Pilger (18) gefundene, sauere Reaktion dieses Getränks. Rein theoretisch sollte vom „Idee-Kaffee" auf Grund der Verarbeitung erwartet werden, daß sein Ph-Wert — gegen die anderen Sorten verglichen — nach der basischen Seite verschoben sei. Aber es ergab sich die Tatsache, das sämtliche untersuchten Kaffeesorten ob coffeinhaltig oder coffeinfrei, ob normal oder nach besonderem Verfahren geröstet, den gleichen Ph-Wert mit einer durch die Versuchsanordnung bedingten Fehlergrenze von $\pm$ 0,1 ergaben. Zugaben von China-, Kaffee- und Chlorogensäure zu Kaffeeauszügen änderten deren Ph-Wert nur ganz wenig. Demnach besitzen die Kaffeeauszüge eine „Pufferwirkung". Eine puffernde Substanz wurde schon von Pilger (18) vermutet. Er glaubte diese Wirkung einer kolloidalen Eiweißsubstanz zuschreiben zu können. Messungen mit chlorogensauren Kalicoffein ließen auch diese Verbindung als Puffer

erkennen. Die mit den reinen Säuren und mit chlorogensaurem Kalicoffein angestellten Ph-Messungen ergaben:

Konzentration	Chlorogensäure	Kaffesäure	Chinasäure	Chlorogens. Kalicoffein
1 : 100	Ph. 2,49	—	2,34	5,03
1 : 500	Ph. 2,71	4,02	2,42	5,03
1 : 1000	Ph. 3,08	4,08	2,54	5,06
1 : 10000	Ph. 3,70	4,36	3,00	5,18
1 : 100000	Ph. 4,12	4,64	3,05	5,23

Mischungen der „stark" sauren Chinasäure mit chlorogensauren Kalicoffein ergaben stets einen Ph-Wert der für die Mischungen nach dem Massenwirkungsgesetz nach der basischen Seite verschoben war.

Z. B.: Chlorogensaures Kalicoffein 1 : 100 (Ph 5,0)
Chinasäure 1 : 100 (Ph 2,34)
aa gemischt ergaben ein Ph 3,25.

Der Zusatz von chlorogensaurem Kalicoffein zur Chinasäure dürfte jedoch das Ph nach dem Massenwirkungsgesetz nur ganz wenig ändern. Nachdem aber ein viel niedrigerer Ph-Wert ermittelt wurde, muß dem chlorogensaurem Kalicoffein eine Pufferwirkung zukommen.

Wahrscheinlich sind noch andere Puffersubstanzen in den gerösteten Bohnen vorhanden, die bisher noch nicht isoliert werden konnten. Die starke Pufferung ist wohl vielleicht der Hauptgrund, weshalb sämtliche, den verschiedensten Röstprozessen unterworfenen Kaffeesorten gleiches Ph ergeben.

Das Coffein hatte in den Kaffeeaufgüssen bei den Herzversuchen keine Wirkung, sonst müßte sich beim Vergleich mit coffeinfreiem „Kaffee HAG" irgend ein Unterschied ergeben haben. Bei den mit den reinen Säuren erzielten Resultaten lag es nahe, für die Wirkung allein die Wasserstoffionenkonzentration verantwortlich zu machen; denn die Neutralsalze dieser Säuren sind so gut wie wirkungslos.

Haffner (19) fand am Froschherzen in der Straub'-

schen Anordnung, bei Erniedrigung der Ph-Werte unter 7,3 fortschreitende Abnahme der Kontraktionshöhe bis zum schließlichen Stillstand in Diastole bei Ph um 6. Erst unterhalb Ph 5 macht sich eine beginnende Kontraktur bemerkbar, die am Anfang noch praktisch reversibel ist. Mit Natriumbikarbonat neutralisierte Mischungen ergaben, daß China-, Chlorogen- und Kaffeesäure selbst bei Konzentrationen 1 : 100 noch keine toxischen Erscheinungen am Herzen hervorrufen. Diese zuletzt angeführten Versuche beweisen klar, unter Berücksichtigung der Mitteilung von Haffner (19), daß bei den reinen Säuren lediglich eine Wasserstoffionenwirkung vorliegt. Die Untersuchungen am Herzen mit verdünnten Kaffeelösungen zeigen — mit den Säurewirkungen verglichen — ein ganz ähnliches Bild und es kann somit an eine Ionenwirkung des Kaffees gedacht werden. Sämtliche Stammlösungen hatten das gleiche Ph von 5. Aus dem vorher Gesagten ist nun der sofortige Stillstand des isolierten Herzens durch die Kaffeestammlösungen geklärt, denn ein saurer Auszug mit einem Ph von 5 ist als Füllgüssigkeit für das Herz nicht mehr ertragbar. Die Kaffeeverdünnungen, welche mit Froschringer gemacht wurden, erwiesen sich mit zunehmender Konzentration immer toxischer, da die schwach basische Nährlösung infolge Neutralisation der basischen Salze sich immer schneller dem sauren Ph-Wert 6 näherte, bei dem dann 1%ige Kaffeeauszüge wegen Ueberschreitens der zulässigen oberen Ph-Grenze diastolischen Stillstand herbeiführten. Die Kaffewirkung am Herzen ist hiermit in erster Linie als Ionenwirkung anzusehen.

Mouro, Campos und Oliveira (28) fanden mit verschiedenen Kaffeeauszügen in Ringerlösung eine Tonuszunahme, bei Steigerung der Konzentration auf 2—4% kam das Herz zum Stillstand. Dieser Effekt wurde dem Kaliumgehalt der Kaffeeauszüge zugeschrieben. Der Kaliumgehalt der Kaffeebohnen, der mengenmäßig nicht größer ist als der des Coffeins, ist in dieser Konzentration ebenso unwirksam wie das Alkaloid.

Atropin, das später noch zu erwähnen ist, beseitigte den diastolischen Stillstand, der von einprozentigen Kaffeelösungen ausgelöst war, sofort und schließt somit eine Kaliumwirkung gänzlich aus.

Ausgedehnte Untersuchungen führten Staudinger und Reichenstein (21) durch. Im Hochvakuum destillierten sie Stoffe aus großen Mengen Kaffee. Sie erhielten aus 100 kg Ausgangsmaterial neben vielen anderen Produkten mit ausgesprochen saurem Charakter.

	Ausgeröst. Kaffee	Aus geröstetem coffeinfreiem Kaffee
Essigsäure	170 g	150 g
Rohsäure	4 g	3 g
Rohphenole	2 g	2,7 g

Diese beim Röstprozeß entstandenen Produkte gehen bei der Vakuumdestillation der Kaffeeauszüge natürlich mit den Wasserdämpfen über und bedingen die sauere Reaktion der Duft- und Geschmackstoffe in der Vorlage.

Die Ph-Messungen der Destillate aus einzelnen Kaffeesorten und die Beobachtung typischer Wirkungen am isolierten Herzen ergaben einwandfrei, daß die Destillate am überlebenden Esculentenherzen eine Säurewirkung entfalten. Im menschlichen Organismus ist die sauere Wirkung des Kaffes durch Neutralisation im alkalischen Darmsaft wahrscheinlich gänzlich ausgeschaltet. Die alkalischen Darmsäfte neutralisieren diese Säuren, bevor sie zur Resorption gelangen. Die Neutralsalze der Chlorogensäure und ihrer Spaltprodukte haben sogar an überlebenden isolierten Organen, selbst in hohen Konzentrationen, die auch bei reichlichem Kaffeegenuß niemals erreicht werden, keine Giftwirkungen entfaltet. Demnach braucht auch im menschlichen Organismus durch die neutralisierten Salze keine toxische Wirkung befürchtet zu werden. Allerdings wird die Verdauung im Magen und Darm durch Chlorogensäure und ihre Salze nach Untersuchungen von Schübel (22) weitgehend gehemmt.

G. Nachweis von Cholin in den Kaffee-Extrakten.

Am atrophinisierten Herzen wurde die Feststellung gemacht, daß die sonst für das isolierte Herz tödliche Dosis um das Zwei- bis Dreifache bei sämtlichen Kaffeesorten ohne Schaden gesteigert werden konnte. Beim Zugeben der Kaffeeauszüge zum atropinvorbereiteten Herzen trat zunächst ein kurzer Stillstand ein, bis der in die Herzkanüle eingebrachte Kaffeeaufguß mit der im Herzen vorhandenen Atropinlösung gemischt war. Darauf erholte sich das Herz wieder rasch bis zur normalen Funktion. Durch Kaffeelösungen zum diastolischen Stillstand gebrachte Herzen schlugen nach Atropinzugabe und gründlicher Durchmischung der Flüssigkeit in kurzer Zeit mit der vorher beobachteten Hubhöhe und erreichten beinahe die Frequenz, die sie vor dem Versuch hatten. Dieser Befund weist auf in den Kaffeebohnen enthaltenes Cholin hin, der bereits von Gummel und Riese (23) angegeben wurde; denn diese Substanz wird durch Atropin antagonistisch beeinflußt.

Die Kaffeewirkung am Esculentenherzen ist somit einerseits durch die Wasserstoffionenkonzentration und andererseits durch Cholin bedingt. Die Cholinwirkung ist nur in einem ziemlich kleinen Ph-Intervall zu beobachten, da bei steigenden Kaffeekonzentrationen die Säurewirkung das Uebergewicht hat und das Herz dadurch zum Stillstand kommt. Aber die Ergebnisse sind für eine Cholinwirkung genügend beweisend.

Trendelenburg (24) fand bei seinen Untersuchungen, daß am isolierten Herzen die Cholinwirkung recht unbedeutend ist. Er stellte fest, daß selbst mehrprozenzige Lösungen des Cholinhydrochlorids in der Regel nur sehr schwache muskarinartige Wirkungen auf das isolierte Esculentenherz ausüben und daß diastolischer Stillstand durch 1 %ige Lösungen eine Ausnahmeerscheinung ist.

Nottbohm und Mayer (7), die das Cholin zum erstenmal in den Kaffeebohnen nachwiesen, stellten damals schon die Vermutung auf, daß durch den Röstprozeß eine

molekulare Umlagerung dieser Verbindung in eine physiologisch sehr wirksame Substanz leicht eintreten könne. Weil dieses Trimethyloxyaethylammoniumhydroxyd sehr leicht mit Säure Ester bildet, darf angenommen werden, daß die beim Röstprozeß gebildete Essigsäure vielleicht teilweise zu dieser chemischen Umlagerung in Acetylchlorin führt. Die Feststellungen Trendelenburgs (27) schließen eine reine Cholinwirkung bei den angewendeten Kaffeekonzentrationen unbedingt aus. Nimmt man jedoch die Bildung von Acetylcholin an, so ist trotz der verwendeten schwachen Kaffeelösungen die Wirkung des Atropins auf das durch Cholinacetat zum Stillstand gekommene Herz leicht begreiflich. Die Cholinkonzentration würde bei einer 1 %igen Kaffeelösung 1 : 100000 betragen, wenn sämtliches in den rohen Bohnen vorhandene Cholin den Röstprozeß ohne Verlust überstanden hat. In dieser starken Verdünnung muß das Cholin in einer sehr wirksamen Verbindung vorliegen und zwar als Acetylcholin. Das Acetylcholin hat einen sehr stark anregenden Einfluß auf die Darmtätigkeit. Aschner (25) empfiehlt starken schwarzen Kaffee als wirksames Mittel um die Magen- und Darmtätigkeit anzuregen. Er führte diese Wirkung auf das Coffein zurück.

Bickel und van Eweyk (26) wiesen in klar angelegten Versuchen nach, daß sowohl reines Coffein, sowie auch das Coffein im Kaffeegetränk ohne jeden Einfluß auf die Peristaltik des Magen und Darmes sind. Sie fanden am isolierten Darm, daß durch Kaffee-Infuse — ob aus coffeinhaltigen oder coffeinfreien Bohnen hergestellt — die Darmbewegung kräftig angeregt wurde. Den die Peristaltik fördernden Stoff hielten sie für einen Histaminabkömmling.

Nachdem Nottbohm und Mayer (7) den Nachweis geführt haben, daß im Kaffee kein Histamin vorkommt, sondern diese physiologisch wirksame Substanz Cholin ist, muß gefolgert werden, daß das Cholin im gerösteten

Kaffee als das sehr wirksame Acetylcholin vorliegt. Letzteres ist tausendmal so wirksam als Cholin.

H. Untersuchungen des Einflusses von Milch auf die Kaffeewirkung.

Der Milchzusatz zum Kaffee soll nach Starkenstein (27) die Wirkung des Coffeins wesentlich abschwächen. Als Erklärung dafür gibt er an, daß die Kaffeegerbsäure mit den Eiweißkörpern der Milch schwerlösliche und auch dementsprechend auch schwer resorbierbare Verbindungen eingeht und dadurch die Resorption des Coffeins verzögert. Aus diesem Grunde würde mit Rücksicht auf die Bedingungen der Resorption und Ausscheidung des Coffeins niemals eine derartige Konzentration im Organismus erreicht, wie sie beim schwarzen Kaffee erreicht wird.

Heide und Schilf (28) haben die Meinung vertreten, daß durch die „eiweißfällende" Chlorogensäure größere Moleküle und Partikelchen entstehen, die das Coffein schwerer abspalten lassen. Selbstangestellte Versuche am Muskel ergaben, daß gleiche Mengen schwarzen Kaffees einmal mit Milch-, das andere Mal ohne Milchzusatz mit den entzprechenden Mengen reinen Coffeins verglichen, gleiche Kurven liefern. Das Coffein wird somit durch die Milch nicht zu schwer löslichen und weniger wirksamen Komplexen umgewandelt, sonst wäre den überlebenden Muskel in der Kaffee-Milchmischung ja nicht genügend Coffein zur Verfügung gestanden und es hätte zu keiner Konzentration kommen können. Das gleichmäßige Steigen der Schreibhebel und der gleiche Endeffekt zur selben Zeit sind das beste Argument dafür, daß Kaffee mit Milch die Coffeinwirkung am isoliesten Muskel nicht beeinflußt.

Die Wirkungsweise der Milch im Kaffeegetränk kann unter Einbeziehung der Diureseversuche von Starkenstein (27) wie folgt erklärt werden. Ein kleiner Teil der Milch bildet mit den verschiedenen Extraktstoffen im Kaffeeauszug die von Heide und Schilf (28) isolierten, für das menschliche Auge unsichtbaren Gerinnsel. Die Mole-

küle des chlorogensauren Kalicoffeinkomplexes werden aber dabei in keiner Weise in Mitleidenschaft gezogen. Im Magen wird die Milch durch das Pepsin, die Salzsäure und besonders das Labferment zur Gerinnung gebracht. Die dabei entstehenden groben Flocken von geronner Milch schließen einen Teil des Coffeins beim Entstehen mit ein, analog wie viele anorganische Salze Kristallwasser.

Erst durch die Verdauung des voluminösen Niederschlags wird das eingeschlossene Coffein allmählich zur Resorption wieder freigegeben. Der Milchkaffee verhindert somit einen plötzlichen „Coffeinstoß", wie er bei Kollapszuständen mit schwarzem Kaffee gewünscht und auch erzielt wird. Personen, die erfahrungsgemäß nach Genuß schwarzen Kaffees zu toxischen Erscheinungen neigen, aber trotzdem auf coffeinhaltigen Kaffee nicht verzichten wollen, nehmen deswegen den Kaffee mit viel Milch und bleiben dabei vollkommen beschwereefrei. Die Erklärung dafür ist in der verzögerten Resorptionsgeschwindigkeit des Coffeins durch die großen Mengen geronnener Milch zu suchen, die das Alkaloid eingeschlossen hält.

Zusammenfassung.

Mono- und Disaccharine verstärken die Coffeinwirkung am isolierten Froschgastrocnemius.

Die China-, Kaffee- und Chlorogensäure wirken auf überlebende Muskeln und Herzen von Fröschen nur infolge der Säurewirkung schädigend.

Die Duft- und Geschmacksstoffe des Kaffees lassen in stärkerer Konzentration infolge ihrer flüchtigen Säuren das Esculentenherz zum diastolischen Stillstand kommen.

In der Komplexwirkung des Kaffeeauszuges sind das Coffein und die Chlorogensäure die wichtigsten Komponenten.

Ein Unterschied zwischen besonders veredelten Kaffeesorten und gewöhnlich geröstetem Kaffee ist an isolierten Organen, wie Muskel und Herz, nicht festzustellen.

Das Cholin ist im gerösteten Kaffee in einer physiologisch besonders wirksamen Verbindung, wahrscheinlich als Acetylcholin, vorhanden, das tausendmal stärker wirkt, als die Cholinbase selbst.

Die gleiche Wasserstoffionenkonzentrationen der verschiedenen Kaffeeauszüge ist auf die puffernden Substanzen in den gerösteten Bohnen zurückzuführen.

Der Milchzusatz zum Kaffeegetränk beginnt erst im Magen durch Gerinnung von Eiweiß und Adsorption von Coffein, die Coffeinwirkung abzuschwächen; denn am isolierten Froschmuskel hatte Milchzusatz keinen Einfluß auf die Coffeinkontraktion.

Literaturverzeichnis.

1. Stieve: Coffein und Nachkommenschaft. Zschr. für mikrosk. anatom. Forschung Bd. 15, S. 599.
2. Lendrich: Vortrag über neuere Beobachtungen und Erfahrungen auf dem Gebiete der Chemie des Kaffees. Vortrag in Hambnrg.
3. Seel, H.: Beitrag zur Kenntnis der Kaffeewirkung. Med. Welt, 1935, S. 1422.
4. Täufel: Kaffee, Kaffee-Ersatz und Kaffeezusatzlösungen. Hdbuch. d. Lebensmittelchemie, Bd. 6, S. 24/25.
5. Höpfner: Der Gehalt an Chlorogensäure in rohem und gerösteten Kaffee. Zschr. d. Unters. d. Lebensm. 1935, Bd. 66, H. 1/2, S. 238.

5a. Höpfner: Chlorogensäure in mit Wasserdampf behandelten Kaffee. Zschr. d. Unters. von Lebensmitteln 1932, Bd. 64, S. 175.

6. Laue: Ueber die Konstitution des Kaffeegerbstoffes und die Natur der Chlorogensäure. Diss. Leipzig 1930.
7. Nottbohm und Mayer: Ueber das Vorkommen und den Nachweis von Cholim im Kaffee. Zschr. f. Unters. v. Nahrungsm., Bd. 63, S. 176.
8. Palladino: Ueber ein neues, im Kaffee enthaltenes Alkaloid. Ber. Deutsch. Chem. Ges. 1894, 4. Bd. 27. Jg., S. 406.
9. Rost, E., Purinkörper. Hdbuch. d. Lebensmittelchemie, Bd. 1, S. 1120
10. Griebel: Ueber den Kaffeegerbstoff. Diss. München 1903.
11. Gorter: Bestimmung der Chlorogensäure. Analen d. Chemie, 1908, S. 358.
12. Freudenberg: Ueber Gerbstoffe, Chlorogensäure, der gerbstoffhaltige Bestandteil der Kaffeebohne. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 53 S. 232.
13. Lendrich: D. R. P. 576515 erteilt am 16. 5. 1933.
14. Keilholz und Plücker: Bestimmung von Chlorogen- und Kaffeesäure. Zschr. f. Unters. der Nahrungsm. 1933, Bd. 66, S. 200.
15. Gehlen, W.: Zur Chemie und Pharmakologie der Kolanuß. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 74, S. 710.
16. Eichler, O.: Kaffee und Coffein. Berlin 1938 (Springer Verlag).

17. Kraul, R.: Chemisches Gutachten des wissenschaftlichen Rates am Chem. Inst. in Hamburg. Oldenburg i. O./Hamburg, gedr. bei Gerh. Stalling 1934.
18. Pilger: Ueber den Einfluß der chemischen Zusammensetzung d. Wassers auf Beschaffenheit und Geschmack des Kaffeeaufgusses, die physiologische Wirkung und Chemie des Kaffees. Diss. Berlin 1934.
19. Haffner: Wasserstoff- und Hydroxylionen. Handbuch d. exp. Pharmakologie 1927, 3. Bd., 1. Hälfte, S. 174.
20. Moura, Campos und Oliveira: Action de l'infusion de café sur le coeur du Crapaud. C. R. Soc. Biol. Paris, Bd. 108, S. 110.
21. Staudinger und Reichenstein: D.R.P. 457266. D.R.P. 484244. D.R.P. 489613.
22. Schübel, K.: Zur Pharmakologie der Chlorogensäure. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 190, S. 199 (1938). Gebhardt, H.: Das chlorogensaure Kalicoffein, ebenda S. 201 (1936).
23. Gummel, H. und Kiese, M.: Pharmakol. Untersuchungen über Kaffee. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 188, S. 215 (1938).
24. Trendelenburg, P.: Cholinreihe. Handb. d. experiment. Pharmakologie, 1923, 1. Bd., S. 585.
25. Aschner: Die Konstitution der Frau. München 1925.
26. Bickel und O. van Eweyk: Zur Kenntnis der die Magensaftbildung und die Magendarmbewegung anregenden Substanzen im Kaffeeinfus. Zschr. f. die ges. exper. Med., Bd. 54, H. 1/2, S. 76 (1926).
27. Starkenstein: Ueber d. Beeinflussung der Wirkung des schwarzen Kaffees durch Milchzusatz. Therap. d. Gegenwart. 1932, H. 4, S. 1.
28. Heide und Schilf: Ueber die Wirkung von Infusen aus Röstprodukten von Cerealien auf die Gerinnung und Verdaulichkeit der Milch. Biochem. Zschr. 1929, Bd. 213, S. 190.

Lebenslauf.

Am 15. Januar 1911 wurde ich zu Fürth in Bayern als der Sohn der Garagenbesitzerseheleute Karl und Käthe Egelseer geboren und in der protestantischen Religion erzogen. Nach vierjährigem Volksschulbesuch kam ich an die Oberrealschule zu Fürth in Bayern und bestand dort im April 1930 die Reifeprüfung. Nach dem Abitur war ich zwei Jahre in der Löwenapotheke des Herrn Apotheker Fleischauer in Fürth als Apothekerpraktikant tätig. Im Herbst 1932 bestand ich in Ansbach an der Regierung von Mittelfranken das Apothekervorexamen. Zum Wintersemester 1932/33 kam ich dann an die Universität Erlangen und studierte dort Pharmazie und Medizin zugleich. Nach 4 Semestern bestand ich das pharmazeutische Staatsexamen und nach weiteren sieben Semestern machte ich das medizinische Staatsexamen im Juni 1938 an der gleichen Universität. Das praktische Jahr leistete ich an der Beobachtungsstelle für Lungenkranke in Nürnberg, am Pharmakologischen Institut zu Erlangen und im Wald-Sanatorium Dr. May, Kreuth, ab.